

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2001年3月29日 (29.03.2001)

PCT

(10)国際公開番号
WO 01/21578 A1

(51)国際特許分類: C07C 235/60, 317/46, 323/60, A61K 31/166, 31/192, 31/235, A61P 3/06, 3/10, 43/00

Tochigi (JP). 粟野勝也 (AWANO, Katsuya) [JP/JP]; 〒323-0014 栃木県小山市喜沢352-22 Tochigi (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP00/05950

(74)代理人: 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビル7階 Tokyo (JP).

(22)国際出願日: 2000年9月1日 (01.09.2000)

(25)国際出願の言語: 日本語

(81)指定国(国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ: 特願平11/263070 1999年9月17日 (17.09.1999) JP

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 杏林

製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 佐藤浩也 (SATOH, Hiroya) [JP/JP]; 〒329-0205 栃木県小山市間々田2510-14 Tochigi (JP). 小室正勝 (KOMURO, Masakatsu) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼5905-58 Tochigi (JP). 村上浩二 (MURAKAMI, Koji) [JP/JP]; 〒329-0205 栃木県小山市間々田356-1

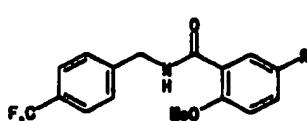
添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: O-ANISAMIDE DERIVATIVES

(54)発明の名称: o-アニスマミド誘導体

WO 01/21578 A1



(1)

(57)Abstract: o-Anisamide derivatives which serve as peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists, in particular human PPAR agonists, and are efficacious in preventing and/or treating metabolic diseases in which they participate (hyperlipidemia, diabetes, etc.), acid addition salts thereof and a process for producing the same. Namely, o-anisamide derivatives represented by general formula (1), pharmaceutically acceptable salts thereof and hydrates of the same, wherein R represents carboxy, carboxymethyl, CH_2CHXCOY (wherein X represents mercapto or $\text{S}(\text{O})_n\text{Me}$ wherein n is 0, 1 or 2; and Y represents amino or hydroxy).

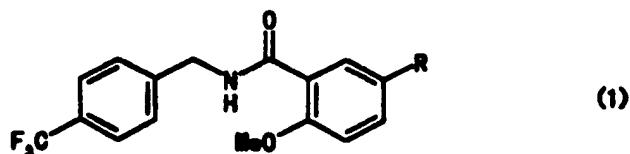
(純葉有)



(57) 要約:

核内受容体であるペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体（PPAR）特に日とPPAR作動薬としてこれらの関与する高脂血症や糖尿病等の代謝性疾患の予防及び/又は治療に有効なo-アニスアミド誘導体とその付加塩及びこれらの製造方法を提供する。

一般式（1）



[式中、Rはカルボキシ基、カルボキシメチル基、 $\text{CH}_2\text{CH}_X\text{COY}$ （ここでXはメルカブト基又は $\text{S(O)}_n\text{Me}$ （n=0,1又は2）を、Yはアミノ基又は水酸基を表す）を表す]で表されるo-アニスアミド誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物及びこれらの製造法に関する。

明 系田 書

o-アニスアミド誘導体

技術分野

本発明は、核内受容体であるペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR) 特にヒト PPAR 作動薬としてこれらの関与する高脂血症や糖尿病等の代謝性疾患の予防及び/又は治療に有効な o-アニスアミド誘導体とその付加塩及びこれらの製造方法並びにこれらの化合物を含有する医薬品組成物に関する。

背景技術

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR) はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイクロイド受容体等と同様に核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり、これまでに組織分布を異にする三つのアイソフォーム (α 型、 β (又は δ)型、 γ 型)がヒトをはじめ種々の動物種で同定されている(*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992, 89, 4653)。この内 PPAR α は脂肪酸の異化能の高い肝臓や腎臓に分布しており、特に肝臓において高発現が認められ (*Endocrinology*, 1995, 137, 354)、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子 (例えばアシル CoA 合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポタンパクリバーゼ) 及びコレステロールや中性脂質の代謝に関連するアボリボタンパク (AI、AII、CIII) 遺伝子の発現を正や負に制御している。また PPAR γ は脂肪細胞に高発現していて脂肪細胞の分化に関与している (*J. Lipid. Res.*, 1996, 37, 907) 等 PPAR の各アイソフォームは特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。

更に、PPAR α のノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症を呈し、白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になることが報告されており (*J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 29577) 、 PPAR α の活性化と血中脂質（コレステロール及び中性脂質）低下作用との関連が強く示唆されている。同様に血糖低下作用、高インスリン血症改善作用を示すチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体であるトログリタゾン、ビオグリタゾン及びロジグリタゾンは、主要な細胞内標的タンパク質が PPAR γ であり、 PPAR γ の転写活性化を増大させることが判明しており (*Endocrinology.*, 1996, 137, 4189, *Cell.*, 1995, 83, 803 及び 813) PPAR γ の活性化と血糖低下作用との関連が強く示唆されている。

このような PPAR という転写因子の機能を考慮するとヒト PPAR を活性化する化合物は、血中脂質（コレステロール及び中性脂肪）低下作用及び/又は血糖低下作用を目的とした医薬用途が期待できる。

PPAR α のリガンドとして PPAR α に対する親和性を有する化合物としては、エイコサノイド、特に 8-ヒドロキシエイコサテトロエン酸 (8-HETE) 及び 8-ヒドロキシエイコサペンタエン酸 (8-HEPE) が報告されている (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997, 94, 312) 。

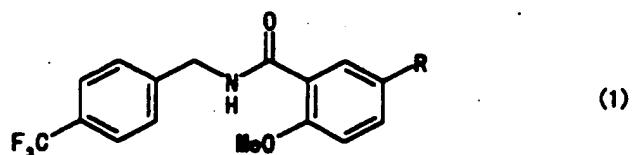
しかしこれら内因性の不飽和脂肪酸誘導体は、不安定で医薬として供することは困難であるとともに本発明化合物とは構造を異にするものである。また PPAR α 作動作用を有する化合物としては、 WO-97/25042 号及び WO-97/36579 号等が報告されているが、何れも本発明化合物とは構造を異にするとともに、作動作用効果も決して満足のいく強さではない。PPAR γ 作動作用を有する化合物としては、特開昭 60-51189 号、特開昭 61-267580 号及び特開平 1-131169 号等一連のチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体が知られている。しかし、何れも本発明化合物とは構造を異にするものである。

高脂血症や糖尿病は、現代が抱える主要疾患であるとともにこれらが危険因子となり動脈硬化性疾患、特に冠動脈硬化症に繋がることが指摘されている。従って、これらの治療又は予防という観点から、新しい作用に基づく有効で安全性の高い代謝性疾患治療薬の開発が強く望まれている。

発明の開示

本発明者らは、ヒトPPARの脂質代謝や脂肪細胞の分化等に関する特異的な役割に着目し、代謝性疾患治療薬として有効性及び安全性の高い新規構造を有する薬物の創製を目的として鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(1)で表されるo-アニスアミド誘導体が優れたヒトPPAR作動作用を有し代謝性疾患治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

即ち本発明は、一般式(1)



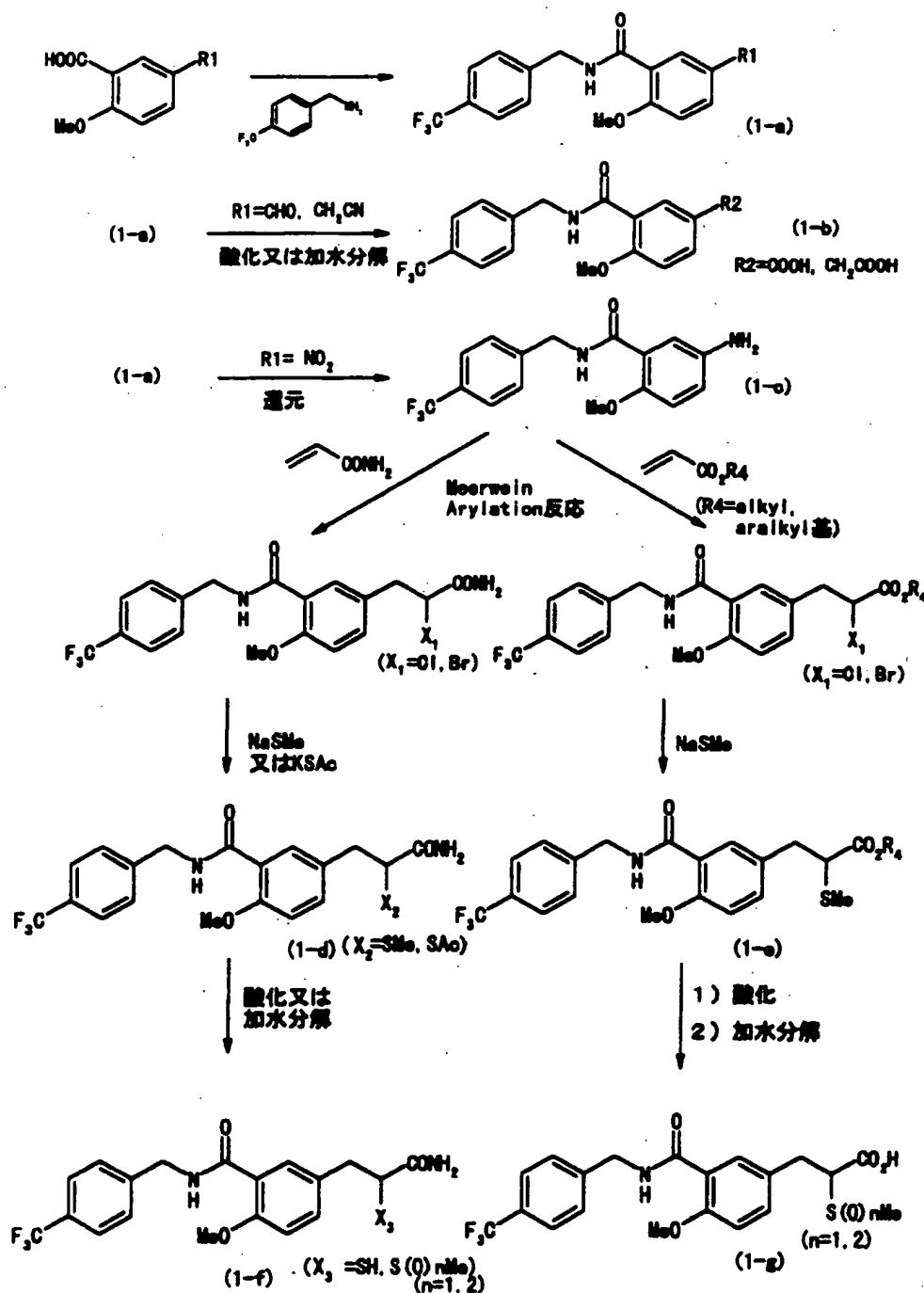
[式中、Rはカルボキシ基、カルボキシメチル基、 $\text{CH}_2\text{CH}_X\text{COY}$ （ここでXはメルカブト基又はS(O)_nMe（n=0,1又は2）を、Yはアミノ基又は水酸基を表す）を表す]で表されるo-アニスアミド誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物である。

本発明における一般式(1)で表される化合物の薬剤上許容される塩は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属（カルシウム塩、マグネシウム塩等）、アルミニウム塩があげられる。

また、本発明における一般式(1)の中Rが $\text{CH}_2\text{CH}_X\text{COY}$ である化

合物には不斉炭素に基づく光学活性体が含まれ、更にXがSOMe基である場合はその立体に基づく立体異性体が含まれるが、これらの異性体及び混合物は全て本発明の範囲内に含まれるものとする。

本発明によれば上記一般式(1)である化合物は、以下の図に示した方法により製造することができる。



即ち、一般式(1-a)で表される化合物は、上図に示した工程で常法に従いカルボキシル基をそのまま、又は反応性の誘導体に変換して縮合することにより製造することができる。

カルボキシル基のまま反応を行う場合には、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中縮合剤の存在下及び塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施することができる。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等があげられる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はビリジン、トリエチルアミン等の有機塩基があげられる。添加剤としては、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミドや3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等があげられる。

反応性誘導体を用いた場合には、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、塩基としては、例えば水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はビリジン、トリエチルアミン等の有機塩基の存在下又は非存在下実施することができる。カルボキシル基の反応性誘導体としては、酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等があげられる。反応温度としては、-20°C～100°C、好ましくは0°C～室温で実施することができる。

一般式(1-b)で表される化合物は、通常の酸化剤を用いた酸化後、必要ならば加水分解することにより製造できる。即ち、R1がホルミル基の場合は、通常の酸化剤例えば酸化クロム、過マンガン酸カリウム、酸化銀、過酸化物を用いてできるが、クロム酸使用のJones

試薬による酸化が好ましい。反応温度は、氷冷下～室温が好ましい。R 1 がシアノメチル基の場合は、過酸化物、酸、塩基を用いて行うことができるが、酸濃硫酸、濃塩酸等の酸もしくは過酸化水素等を用いカルバモイルメチル基に変換後水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等の塩基を用い加水分解することができる。反応温度は、50°C～溶媒還流温度、反応溶媒としては、アルコールー水系（メタノール、エタノール等）により実施することができる。

一般式(1-d)の中 X_2 がメチルチオ基である化合物及び(1-e)で表される化合物は、一般式(1-a)で表される化合物の中 R 1 がニトロ基である化合物を有機溶媒、例えばエタノール、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等中、室温～加熱下、パラジウム/炭素等の触媒存在下に常圧～329kPa で還元アミノ体(1-c)とした後メイルバインアリレイション(Meerwein Arylation)反応を行い、更に NaSMe を作用させることにより製造することができる。即ち、メイルバインアリレイション(Meerwein Arylation)反応は、還元して得られたアミノ体を有機溶媒、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水及びこれらの混合溶媒中、塩酸、臭化水素酸等のハロゲン化水素存在下、亜硝酸ナトリウム等の亜硝酸類によりジアゾ化した後、アクリルアミド又はアクリル酸エステル（メチル、エチル又はベンジルエステル等）の存在下、触媒量の酸化第一銅、塩化第一銅等の第一銅塩類を作用させることにより行うことができる。更にメチルチオ化は、NaSMe 存在下、有機溶媒、例えばメタノール、エタノール等のアルコール溶媒中、加熱～還流することにより実施することができる。又エステル体である(1-e)は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又は塩酸、硫酸等の酸の存在下、室温～加熱還流の温度条件で加水分解することにより相当するカルボン酸体に導くこと

ができる。又一般式(1-d)の中 X_2 がアセチルチオ基の場合アミノ体(1-c)メイルバインアリレイション(Meerwein Arylation)反応を行った後、チオ酢酸カリウムを作用させることにより製造することができる。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等中、室温～50°Cで実施することができる。

一般式(1-f)の中 X_3 がメチルスルフィニル、メチルスルホニルである場合及び(1-g)で表される化合物は、それぞれ相当する一般式(1-d)の中 X_2 がメチルチオ基及び(1-e)で表される過酸化物を用いて酸化し、必要ならば加水分解することにより製造することができる。過酸化物としては、過酸化水素水、過安息香酸、過酢酸、m-クロロ過安息香酸(mCPBA)等があげられる。反応は、有機溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル等中、氷冷下～室温により実施することができる。又、スルホン体($n=2$)は、過剰の過酸化物を用い直接得ることもできるが、スルフィニル体($n=1$)を得た後、更に同様酸化することにより得ることができる。又エステル体は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基又は塩酸、硫酸等の酸の存在下、室温～加熱還流の温度条件で加水分解することにより相当するカルボン酸体(1-g)に導くことができる。同様一般式(1-f)の中 X_3 がメルカブト基の場合は、相当する一般式(1-d)の中 X_2 がアセチル基である化合物を水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア等の塩基又は塩酸、硫酸等の酸の存在下、氷冷下～室温の温度条件で加水分解することにより相当するメルカブト体に導くことができる。

更にスルフィニル体(1-f, $n=1$)に見られる立体異性体は、不斉酸化、例えばデービス(Davis)試薬 (*J.Am.Chem.Soc.*, 1992, 114, 1428)、サレン錯体のような光学活性なリガンドを用いた立体選択性的な酸化によっても得ることができる。

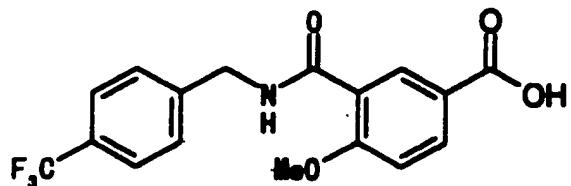
本発明化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤又はシロップ剤等による経口投与あるいは注射もしくは座剤等による非経口投与をあげることができる。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

(実施例 1)

4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]安息香酸



5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸 1.00g、塩化メチレン 50ml の懸濁液に、トリエチルアミン 1.00ml、クロロ炭酸エチル 0.60ml を加え、室温で 15 分間攪拌した後、4-トリフルオロメチルベンジルアミン 1.17g の塩化メチレン 10ml 溶液を加え、更に室温で 3 時間攪拌した。反応液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残さをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）で精製後、ジエチルエーテル-酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒で再結晶し無色結晶として 1.46g の 5-ホルミル-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミドを得た。

融点 116~117°C

元素分析値 (%) C₁₇H₁₄F₃N0₃

計算値 (%) C, 60.54; H, 4.18; N, 4.15

実測値 (%) C, 60.80; H, 4.09; N, 4.28

氷冷下、5-ホルミル-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 500mg にアセトン 20ml、ジョーンズ(Jones)試薬 0.5ml を加え、25分間攪拌、更にジョーンズ(Jones)試薬 0.2ml を加え 35分間攪拌した。反応液に水 100ml を加え塩化メチレン(少量のアセトン加えた) 100ml×2 抽出した。有機層を飽和食塩水 50ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去、得られた残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン:メタノール=100:1、次第にメタノール增量)で精製後、ヘキサン-アセトンで再結晶し目的物を白色結晶として 270mg 得た。

融点 235.5~236.5°C、質量分析値 m/z 353 (M⁺)

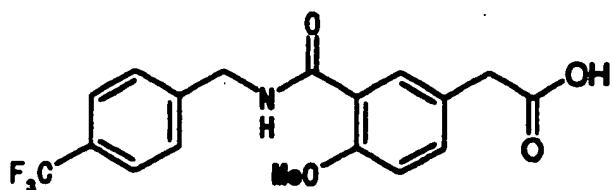
元素分析値 (%) C₁₇H₁₄F₃N0₄

計算値 (%) C, 57.79; H, 3.99; N, 3.96

実測値 (%) C, 57.99; H, 3.95; N, 4.01

(実施例 2)

4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル酢酸



公知の 5-シアノメチル-2-メトキシ安息香酸 2.55g にジメチルホルムアミド 50ml、4-トリフルオロメチルベンジルアミン 2.57g、シ

アノリン酸ジエチル 2.66g、トリエチルアミン 2.00ml を加え氷冷下 20 分間、室温 6 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをヘキサン-ジエチルエーテルで結晶化、濾取し無色結晶として 4.44g の 5-シアノメチル-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミドを得た。

融点 124~125°C

元素分析値 (%) C₁₈H₁₅F₃N₂O₂

計算値 (%) C, 62.07; H, 4.34; N, 8.04

実測値 (%) C, 62.03; H, 4.27; N, 7.99

5-シアノメチル-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 484mg にエタノール 10ml、30%過酸化水素水 0.6ml、0.1 mol/l 水酸化ナトリウム 5ml を加え、50°Cで1時間攪拌後、再度 30%過酸化水素水 0.6ml、0.1 mol/l 水酸化ナトリウム 5ml を加え 50°Cで30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン:メタノール=100:1~50:1)で精製し、無色結晶として 5-カルバモイルメチル-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 318mgを得た。

融点 192~193°C

元素分析値 (%) C₁₈H₁₇F₃N₂O₃

計算値 (%) C, 59.02; H, 4.68; N, 7.65

実測値 (%) C, 58.87; H, 4.56; N, 7.63

5-カルバモイルメチル-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 700mg にエタノール 21ml、1 mol/l 水酸化ナトリ

ウム水溶液 7ml を加え 18 時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで洗浄、更に水層を 2 mol/l 塩酸で pH 1~2 に調製した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、再度無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをジエチルエーテルで懸濁、結晶を濾取した。得られた結晶を塩化メチレンで再結晶し、無色結晶として目的物 435mg を得た。

融点 167~168°C

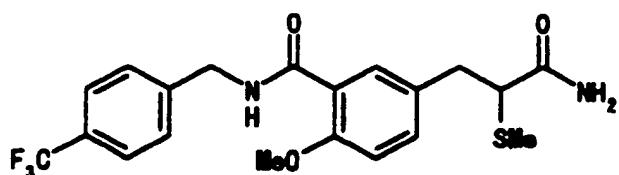
元素分析値 (%) C₁₈H₁₆F₃NO₄

計算値 (%) C, 58.86; H, 4.39; N, 3.81

実測値 (%) C, 58.72; H, 4.34; N, 3.86

(実施例 3)

5-[2-カルバモイル-2-(メチルチオ)エチル]-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド



2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸 17.2g の塩化メチレン 35ml 懸濁液にオキザリルクロリド 35ml 及びジメチルホルムアミド 1滴を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さにジメチルホルムアミド 150ml、トリエチルアミン 15ml、4-トリフルオロメチルベンジルアミン 16.9g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した 150ml×3。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 で結晶化後、結晶を濾

取した。淡黄色結晶として 2-メトキシ-5-ニトロ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 26.6g を得た。

融点 108~109°C

元素分析値 (%) C₁₆H₁₃F₃N₂O₄

計算値 (%) C, 54.24; H, 3.70; N, 7.91

実測値 (%) C, 54.27; H, 3.73; N, 7.98

アルゴン雰囲気下、2-メトキシ-5-ニトロ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 26.6g に酢酸エチル 270ml、10%バラジウム炭素 2.6g を加えた後、水素ガス置換し、水素ガス雰囲気下室温にて 8 時間攪拌した。触媒をセライト濾過し、酢酸エチルで良く濾取物を洗浄後、濾液を減圧濃縮した。得られた残さをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル）で精製し、無色結晶として 5-アミノ-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 24.5g を得た。

融点 115~117°C

元素分析値 (%) C₁₆H₁₅F₃N₂O₂

計算値 (%) C, 59.26; H, 4.66; N, 8.64

実測値 (%) C, 58.96; H, 4.57; N, 8.68

5-アミノ-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 2.26g のアセトン 27ml 及びメタノール 11ml 溶液に氷冷下、47%臭化水素酸溶液 5.6ml、亜硝酸ナトリウム 540mg、水 2ml を加え 10 分間攪拌した。反応液にアクリルアミド 3.00g を加え 30 °C まで加熱した後、酸化第二銅 135mg を少しづつ加え、更に 30 °C で 2 時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さに 25%アンモニア水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 で結晶化後、結晶を濾取した。無

色結晶として 5-(2-ブロモ-2-カルバモイルエチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 1.55g を得た。

融点 192~193°C

元素分析値 (%) C₁₉H₁₈BrF₃N₂O₃

計算値 (%) C, 49.69; H, 3.95; N, 6.10

実測値 (%) C, 49.65; H, 3.82; N, 6.11

5-(2-ブロモ-2-カルバモイルエチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 1.00g にエタノール 60ml、NaSMe 200mg を加え 3 時間加熱還流後、一晩放置した。溶媒を減圧留去し、残さに水を加え塩化メチレン抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 6）で精製し、無色結晶として目的物 865mg を得た。

融点 152.5~153.5°C

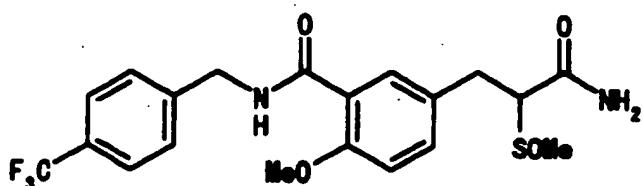
元素分析値 (%) C₂₀H₂₁F₃N₂O₃S

計算値 (%) C, 56.33; H, 4.96; N, 6.57

実測値 (%) C, 56.42; H, 4.97; N, 6.55

(実施例 4)

5-[2-カルバモイル-2-(メチルスルフィニル)エチル]-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド



5-[2-カルバモイル-2-(メチルチオ)エチル]-2-メトキシ-N-(4-ト

リフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 639mg に塩化メチレン 70ml、mCPBA 368mg を氷冷下加え 3 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、塩化メチレン：メタノール = 50:1～20:1）で精製し、無色結晶として目的物 486mg を得た。

融点 170～171°C

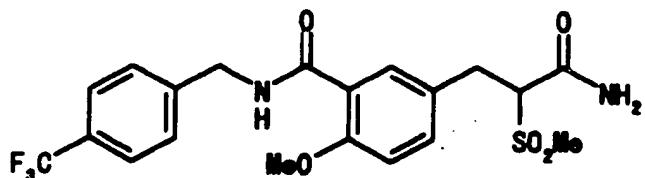
元素分析値 (%) C₂₀H₂₁F₃N₂O₄S

計算値 (%) C, 54.29; H, 4.78; N, 6.33

実測値 (%) C, 54.11; H, 4.72; N, 6.40

(実施例 5)

5-[2-カルバモイル-2-(メチルスルホニル)エチル]-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド



5-[2-カルバモイル-2-(メチルスルフィニル)エチル]-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 274mg に塩化メチレン 100ml、mCPBA 155mg を加え 3 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、不溶物を濾去した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、塩化メチレン：メタノール = 50:1～20:1）で精製し、無色結晶として目的物 201mg を得た。

融点 219~220°C

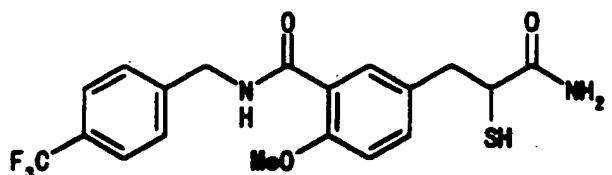
元素分析値 (%) C₂₀H₂₁F₃N₂O₅S

計算値 (%) C, 52.40; H, 4.62; N, 6.11

実測値 (%) C, 52.24; H, 4.52; N, 6.09

(実施例 6)

5-(2-カルバモイル-2-メルカブトエチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド



5-(2-プロモ-2-カルバモイルエチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 1.00g にアルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン 80ml、チオ酢酸カリウム 368mg を加え 6 時間室温攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さに酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをヘキサン-酢酸エチルで結晶化、結晶を濾取し、淡褐色結晶として 5-(2-アセチルチオ-2-カルバモイルエチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 904mg を得た。

融点 159~161°C

元素分析値 (%) C₂₁H₂₁F₃N₂O₄S

計算値 (%) C, 55.50; H, 4.66; N, 6.16

実測値 (%) C, 55.32; H, 4.58; N, 6.18

5-(2-アセチルチオ-2-カルバモイルエチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 300mg にアルゴン雰囲気下、

飽和アンモニアメタノール 30ml を加え 3 時間室温攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、無色結晶として 195mg の目的物を得た。

融点 159~161°C

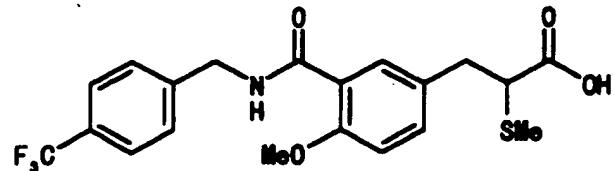
元素分析値 (%) C₁₉H₁₉F₃N₂O₃S

計算値 (%) C, 55.33; H, 4.64; N, 6.79

実測値 (%) C, 55.08; H, 4.63; N, 6.82

(実施例 7)

3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルチオ)プロピオン酸



5-アミノ-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド 17.3g のアセトン 170ml 及びメタノール 85ml 溶液に水-塩冷却下、47%臭化水素酸溶液 43ml、亜硝酸ナトリウム 4.15g の水溶液 17ml を加え 10 分間攪拌した。反応液にアクリル酸メチル 26ml を加え 30°Cまで加熱した後、酸化第二銅 1.04g を少しずつ加え、更に 40~50°Cで 1 時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さに 25% アンモニア水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをヘキサン：酢酸エチルで結晶化後、結晶を濾取した。淡褐色結晶として 2-プロモ-3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]プロピオン酸メチル

エステル 10.3g を得た。

融点 110~111°C

元素分析値 (%) C₂₀H₁₉F₃N₀₄

計算値 (%) C, 50.65; H, 4.04; N, 2.95

実測値 (%) C, 50.74; H, 3.86; N, 3.05

2-ブロモ-3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]プロピオン酸メチルエステル 2.00g に無水メタノール 100ml、NaSMe 380mg を加え 6 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残さに水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=1:1）で精製し、無色結晶として 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルチオ)プロピオン酸メチルエステル 1.23g を得た。

融点 127~128°C

元素分析値 (%) C₂₁H₂₂F₃N₀₄S

計算値 (%) C, 57.13; H, 5.02; N, 3.17

実測値 (%) C, 57.01; H, 4.91; N, 3.19

3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルチオ)プロピオン酸メチルエステル 300mg にメタノール 7ml、水酸化リチウム 33mg の水溶液 3ml を加え 1 時間室温攪拌した後、更に 5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残さに水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 2 mol/l 塩酸で pH1~2 に調製、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をヘキサン-アセトンで再結晶し、無色結晶として目的物 239mg を得た。

融点 170~171°C

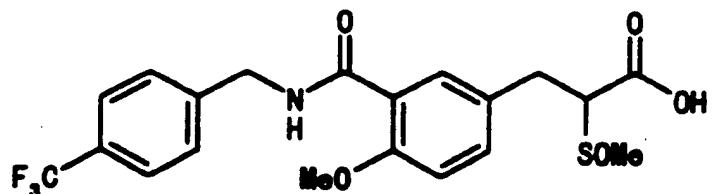
元素分析値 (%) C₂₀H₂₀F₃N₀₄S

計算値 (%) C, 56.20; H, 4.72; N, 3.28

実測値 (%) C, 56.14; H, 4.56; N, 3.20

(実施例 8)

3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルスルフィニル)プロピオン酸(高極性体及び低極性体)



3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルチオ)プロピオン酸 1.00g にアセトン 20ml、ベンジルプロミド 600mg 及び炭酸カリウム 490mg を加え 1 時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン : ジエチルエーテル = 5 : 1)で精製し、ヘキサン-ジエチルエーテルで結晶化した後、濾取、無色結晶として 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルチオ)プロピオン酸ベンジルエステル 1.13gを得た。

融点 77~79°C

元素分析値 (%) C₂₇H₂₆F₃N₀₄S

計算値 (%) C, 62.66; H, 5.06; N, 2.71

実測値 (%) C, 62.72; H, 5.06; N, 2.76

3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルチオ)プロピオン酸ベンジルエステル 1.00g の塩化メチレン 20ml 溶液に氷冷下、mCPBA 429mg を加え 30 分間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン:メタノール=100:1)で精製し、無色油状物として 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルスルフィニル)プロピオン酸ベンジルエステルのジアステレオマー混合物 915mg を得た。このジアステレオマー混合物を高速液体クロマトグラフィー(カラム: Inertsil ODS-2, カラム温度: 25°C、移動相: アセトニトリル: 希釈リン酸(1→1000)=1:1, 7.5ml/min、測定波長: 240nm)を用い分取、それぞれの溶出液を塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、それぞれの得られた残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン:メタノール=100:1)で精製し、無色油状物として高極性体のベンジルエステル体 383mg 及び低極性体のベンジルエステル体 514mg を得た。

高極性体のベンジルエステル体: 400MHz¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.55(1H,s,SO₂Me), 3.32(2H,d,J=8Hz,CH₂CHS), 3.79(1H,t,J=8Hz,CH₂CHS), 3.93(3H,s,OMe), 4.73(2H,d,J=6Hz,CH₂N), 5.15(1H,d,J=12Hz,OCH₂Ar), 5.22(1H,d,J=12Hz,OCH₂Ar), 6.87(1H,d,J=8.4Hz,ArH), 7.26 - 7.34(6H,m,ArH), 7.47(2H,d,J=8Hz,ArH), 7.60(2H,d,J=8Hz,ArH), 8.12(1H,d,J=2.4Hz,ArH), 8.27(1H,t,J=6Hz,CONH)

高分解能質量分析 C₂₇H₂₇F₃N₀₅S(M+1): 計算値: 534.1562、測定値: 534.

低極性体のベンジルエステル体: 400MHz¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.60(1H,s, SOMe), 3.26(1H,dd,J=10.4,14Hz,CH₂CHS), 3.35(2H,dd,J=4.4,14Hz,CH₂C HS), 3.79(1H,dd,J=4.4,10.4Hz,CH₂CHS), 3.93(3H,s,OMe), 4.74(2H,d,J=6 Hz,CH₂N), 5.13(2H,s,OCH₂Ar), 6.86(1H,d,J=8.8Hz,ArH), 7.22 – 7.32(6H, m,ArH), 7.47(2H,d,J=8Hz,ArH), 7.60(2H,d,J=8Hz,ArH), 8.11(1H,d,J=3.2 Hz,ArH), 8.26(1H,t,J=6Hz,CONH)

高分解能質量分析 C₂₇H₂₇F₃N₀₅S(M+1): 計算値: 534.1562、測定値: 534.1562

分取して得られた 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルスルフィニル)プロピオン酸ベンジルエステル（高極性体のベンジルエステル体）370mg にアルゴンガス雰囲気下、エタノール 20ml 及び 7.5% パラジウム炭素(硫黄耐用性)100mg を加え、水素ガス置換した後、室温水素ガス雰囲気下 2 時間攪拌した。更に 7.5% パラジウム炭素(硫黄耐用性)100mg を加え 2 時間、7.5% パラジウム炭素(硫黄耐用性)100mg を加え 1 時間それぞれ水素ガス雰囲気下攪拌し反応を完結させた。触媒を濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。得られた残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン:酢酸エチル=50:1 ~ 塩化メチレン:メタノール:酢酸=50:1:1)で精製した後、ジエチルエーテル-アセトンで再結晶し、無色結晶として 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-メチルスルフィニルプロピオン酸（高極性体）176mgを得た。

融点 135~137°C

高速液体クロマトグラフィー純度試験: 99%de (測定条件; カラム Inertsil ODS-3, φ4.6x250mm、測定波長 240nm、流量 1.0ml/min, 移動相 アセトニトリル: 希釀リン酸水(1→1000)=45:55、カラム温度 30°C)

元素分析値 (%) C₂₀H₂₀F₃NO₅S

計算値 (%) C, 54.17; H, 4.55; N, 3.16

実測値 (%) C, 53.94; H, 4.51; N, 3.13

400MHz¹H-NMR(d₆ - DMSO) δ : 2.66(1H, s, S0Me), 3.05(1H, dd, J=5.5, 14Hz, CH₂CHS), 10(1H, dd, J=10, 14Hz, CH₂CHS), 3.85-3.93(4H, m, CH₂CHS, OMe), 4.57(2H, d, J=6Hz, CH₂N), 7.10(1H, d, J=8.5Hz, ArH), 7.37(1H, dd, J=2.4, 8.5Hz, ArH), 7.54(2H, d, J=8Hz, ArH), 7.66(1H, d, J=2.4Hz, ArH), 7.70(2H, d, J=8Hz, ArH), 8.82(1H, t, J=6Hz, CONH), 13.10(1H, br s, COOH)

同様にして分取して得られた 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルスルフィニル)プロピオン酸ベンジルエステル(低極性体のベンジルエステル体)480mg を還元的に脱ベンジル化することにより無色結晶として 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルスルフィニル)プロピオン酸(低極性体)270mgを得た。

融点 127~128°C

高分解能質量分析 C₂₀H₂₁F₃NO₅S(M+1): 計算値: 444.1093、測定値: 444.1090

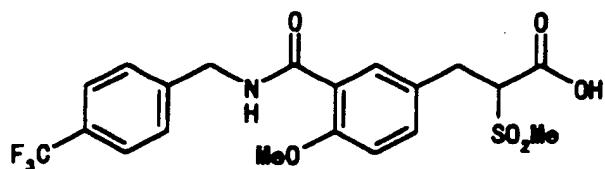
400MHz¹H-NMR(d₆ - DMSO) δ : 2.68(1H, s, S0Me), 3.02(1H, dd, J=10, 13.8Hz, CH₂CHS), (1H, dd, J=4, 13.8Hz, CH₂CHS), 3.86-3.91(4H, m, CH₂CHS, OMe), 4.57(2H, d, J=6Hz, CH₂N), 7.11(1H, d, J=8.8Hz, ArH), 7.38(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz, ArH), 7.54(2H, d, J=8Hz, ArH), 7.66(1H, d, J=2.4Hz, ArH), 7.70(2H, d, J=8Hz, ArH), 8.82(1H, t, J=6Hz, CONH), 13.22(1H, br s, COOH)

高速液体クロマトグラフィー純度試験: 98%de (測定条件; カラム Inertsil ODS-3, φ4.6x250mm、測定波長 240nm、流量 1.0ml/min, 移

動相 アセトニトリル：希釈リン酸水(1→1000)=45:55、カラム温度30°C)

(実施例 9)

3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルスルホニル)プロピオン酸



3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルチオ)プロピオン酸メチルエステル 1.50g の塩化メチレン 30ml 溶液に氷冷下、mCPBA 800mg を加え、30 分間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン:メタノール=100:1 ~ 50:1)で精製、無色結晶として 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルスルフィニル)プロピオン酸メチルエステル 1.22gを得た。得られた 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルスルフィニル)プロピオン酸メチルエステル 1.02g の塩化メチレン 20ml 溶液に氷冷下、mCPBA 550mg を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルで再結晶、無色結晶として 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルスルホニル)プロピオン酸メチルエステル 750mg を得た。

融点 144~145°C

元素分析値 (%) C₂₁H₂₂F₃NO₆S

計算値 (%) C, 53.27; H, 4.68; N, 2.96

実測値 (%) C, 53.12; H, 4.48; N, 3.00

3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルスルホニル)プロピオン酸メチルエステル 300mg をメタノール 6ml に溶かし, 1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 0.7ml を加え, 50°Cで 1 時間加熱攪拌した。反応液を水に注ぎ, ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 2 mol/l 塩酸水溶液で pH 1 ~ 2 とし, 塩化メチレンにて抽出した。有機層を水, 飽和食塩水で順次洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をジエチルエーテル-酢酸エチルで再結晶し、無色結晶として 218mg の目的物を得た。

融点 158~159°C

元素分析値 (%) C₂₀H₂₀F₃NO₆S

計算値 (%) C, 52.29; H, 4.39; N, 3.05

実測値 (%) C, 52.11; H, 4.20; N, 3.05

(試験例 1)

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α 及び γ に対する転写活性化試験

10%の牛胎児血清 Ham's F-12 培地にて培養した CHO 細胞に、酵母の転写因子 GAL4 の DNA 結合領域とヒト型 PPAR α 及び γ のリガンド結合領域 (*Biochemistry*, 1993, 32, 5598) との融合タンパク質を発現する受容体プラスミド, GAL4 により活性化されるホタルルシフェラーゼレポータープラスミド(Promega 社)及び内部標準としてのウミシイタケルシフェラーゼプラスミド(Promega 社)をリポフェクト

アミンにてコトランスフェクションした。その後ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した(DMSO 最終濃度 0.1%)被検化合物及び対照薬を脱脂した牛胎児血清を10%含むHam's F-12培地で調製して培養し、24時間後にルシフェラーゼ活性を測定した。結果を表に示した。

(表)

実施例	転写活性化作用	
	PPAR α	EC ₅₀ ($\mu\text{mol}/\text{l}$)
3		2.1
7		1.2
(8S)-HETE		1.3

これらの結果から本発明化合物には、ヒトベルオキシゾーム増殖薬活性化受容体に対し、強力な転写活性化作用を有することが示された。

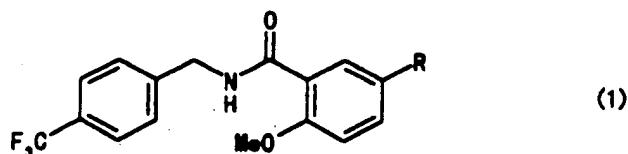
産業上利用可能性

上述の結果から、本発明の新規なo-アニスアミド誘導体は優れたヒトPPAR転写活性を有することが明らかとなった。これらの化合物

はヒト PPAR 作動薬として、PPAR が関与する高脂血症や糖尿病等の代謝性疾患の予防や治療に有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



[式中、Rはカルボキシ基、カルボキシメチル基、 CH_2CHXCOY （ここでXはメルカブト基又は S(O)nMe （n=0,1又は2）を、Yはアミノ基又は水酸基を表す）を表す]で表されるo-アニスアミド誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

2. 4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイル安息香酸である請求項1記載の化合物。

3. 4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル酢酸である請求項1記載の化合物。

4. 5-[2-カルバモイル-2-(メチルチオ)エチル]-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミドである請求項1記載の化合物。

5. 5-[2-カルバモイル-2-(メチルスルフィニル)エチル]-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミドである請求項1記載の化合物。

6. 5-[2-カルバモイル-2-(メチルスルホニル)エチル]-2-メトキ

シ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミドである請求項1記載の化合物。

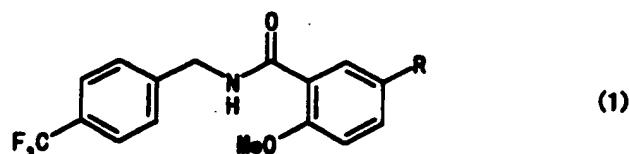
7. 5-[2-カルバモイル-2-(メルカブト)エチル]-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミドである請求項1記載の化合物。

8. 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルチオ)プロピオン酸である請求項1記載の化合物。

9. 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルスルフィニル)プロピオン酸である請求項1記載の化合物。

10. 3-[4-メトキシ-3-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]カルバモイルフェニル]-2-(メチルスルホニル)プロピオン酸である請求項1記載の化合物。

11. 一般式(1)



[式中、Rはカルボキシ基、カルボキシメチル基、 CH_2CHXCOY (ここでXはメルカブト基又はS(0)nMe (n=0,1又は2)を、Yはアミノ基又は水酸基を表す)を表す]で表されるo-アニスアミド誘導体及び

その薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖葉活性化受容体(PPAR)作動葉。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl' C07C235/60, 317/46, 323/60, A61K31/166, 31/192, 31/235, A61P3/06, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07C235/60, 317/46, 323/60, A61K31/166, 31/192, 31/235, A61P3/06,
3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/31907, A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 04 September, 1997 (04.09.97), abstract & AU, 9720935, A & ZA, 9701645, A & NO, 9803940, A & EP, 888317, A1 & CZ, 9802750, A3 & SK, 9801163, A3 & CN, 1218460, A & BR, 9707786, A & JP, 2000-507216, A & NZ, 331381, A	1-11

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search 17 October, 2000 (17.10.00)	Date of mailing of the international search report 07 November, 2000 (07.11.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Faxsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl. C07C235/60, 317/46, 323/60, A61K31/166, 31/192, 31/235, A61P3/06, 3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl. C07C235/60, 317/46, 323/60, A61K31/166, 31/192, 31/235, A61P3/06, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/31907, A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 4.9月. 1997 (04.09.97) 要約 &AU, 9720935, A &ZA, 9701645, A &NO, 9803940, A &EP, 888317, A1 &CZ, 9802750, A3 &SK, 9801163, A3 &CN, 1218460, A &BR, 9707786, A &JP, 2000-507216, A &NZ, 331381, A	1-11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に棄却を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に旨及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 10. 00

国際調査報告の発送日

07.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

齋見 武志

4H 9547



電話番号 03-3581-1101 内線 3443

